

**ARTIKEL *REVIEW* : SITOTOKSISITAS EKSTRAK ETANOL
DAUN MANGROVE (*Rhizophora*) TERHADAP SEL KANKER**



**Disusun Sebagai Salah Satu Syarat Menyelesaikan Program Studi Strata I
Pada Fakultas Farmasi**

Oleh:

**NUR FAJARIYAH MAULIDAH SAPUTRI
K100140077**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
2021**

HALAMAN PERSETUJUAN

**ARTIKEL *REVIEW* : SITOTOKSISITAS EKSTRAK ETANOL DAUN
MANGROVE (*Rhizophora*) TERHADAP SEL KANKER**

PUBLIKASI ILMIAH

oleh:

NUR FAJARIYAH MAULIDAH SAPUTRI
K100140077

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji oleh:

Dosen Pembimbing

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Haryoto', with a checkmark at the end.

Dr. Haryoto, M.Sc
NIP. 196206061988031001

HALAMAN PENGESAHAN

**REVIEW : SITOTOKSISITAS EKSTRAK ETANOL, DAUN MANGROVE
(*Rhizophora*) TERHADAP SEL KANKER**

Oleh

NUR FAJARIYAH MAULIDAH SAPUTRI
K100140077

**Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Surakarta
Pada hari Sabtu, 7 Agustus 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat**

Dewan Penguji:

- | | |
|--|---|
| 1. apt. Peni Indrayudha, Ph.D
(Ketua Dewan Penguji) | (..... ) |
| 2. apt. Maryati, Ph.D
(Anggota I Dewan Penguji) | (..... ) |
| 3. Dr. Haryoto, M.Sc
(Anggota II Dewan Penguji) | (..... ) |

Dekan,




apt. Ermi Retno Wikantyasning, Ph.D
NIK. 868

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam publikasi ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila kelak terbukti ada ketidakbenaran dalam pernyataan saya di atas, maka akan saya pertanggungjawabkan sepenuhnya.

Surakarta, 07 Agustus 2021

Penulis


Nur Fajariyah Maulidah Saputri
K100140077

SITOTOKSISITAS EKSTRAK ETANOL DAUN MANGROVE (*Rhizophora*) TERHADAP SEL KANKER

Abstrak

Kanker adalah penyakit yang dapat menyerang bagian tubuh mana pun pada saat sel abnormal mulai tumbuh tak terkendali melampaui batas, selanjutnya menyerang bagian tubuh yang berdekatan dan menyebar ke organ tubuh yang lain. Tumbuhan mangrove (*Rhizophora*) merupakan salah satu tumbuhan yang dapat dimanfaatkan sebagai pengobatan berbagai penyakit salah satunya kanker. Tumbuhan mangrove (*Rhizophora*) memiliki kandungan fitokimia mulai dari buah, biji, daun dan akar. Review artikel ini bertujuan untuk mengetahui efek sitotoksitas tumbuhan mangrove (*Rhizophora*) terhadap sel kanker. Sumber pustaka dalam penulisan artikel review ini menggunakan database google scholar dan PubMed. Kriteria inklusi yang digunakan yaitu artikel yang berisi tentang uji sitotoksik dari tumbuhan mangrove (*Rhizophora*) dengan tahun terbit 10 tahun terakhir (2011-2020), *original research*, terdapat hasil aktivitas sitotoksik berupa IC_{50} dan penelitian menggunakan ekstrak tumbuhan mangrove (*Rhizophora*). Kriteria eksklusi yang digunakan yaitu artikel yang tidak full text, menggunakan tanaman dengan genus yang berbeda, tidak terdapat nilai IC_{50} dan bukan merupakan *original research*. Dari artikel yang telah dianalisis dapat disimpulkan bahwa ekstrak tumbuhan mangrove (*Rhizophora*) dapat dikembangkan sebagai pengobatan kanker. Tumbuhan mangrove (*Rhizophora*) memiliki aktivitas sitotoksik karena memiliki kandungan senyawa aktif yaitu fenolik, flavonoid dan terpenoid,. Berdasarkan hasil uji sitotoksik ekstrak mangrove (*Rhizophora*) bagian tumbuhan yang memiliki efek sitotoksik dari yang paling kuat adalah buah.

Kata Kunci: Sitotoksik, *Rhizophora*, MCF-7, IC_{50}

Abstract

Cancer is a disease that can attack any part of the body when the abnormal cells begin to grow uncontrollably beyond the limit, then attack the connected parts of the body and / or spread to other organs. The mangrove (*Rhizophora*) is a herbal plant that can be used as a treatment for various diseases, one of which is cancer. The mangrove (*Rhizophora*) plant contains phytochemicals ranging from fruit, seeds, leaves and roots. This review article aims to examine the cytotoxicity effects of mangrove (*Rhizophora*) plants on cancer cells. The library sources in this article review use the Google Scholar and PubMed databases. The inclusion criteria used were articles containing the cytotoxic test of mangrove (*Rhizophora*) with the last 10 years of publication (2011-2020), original research, there were results of anticancer activity in the form of IC_{50} and research using mangrove (*Rhizophora*). plant extracts The exclusion criteria used were articles that did not contain a full text, used plants with different genus, did not have an IC_{50} value and were not original research. From the journals that have been analyzed, it can be said that the extract of the mangrove (*Rhizophora*) plant can be developed for cancer treatment. mangrove (*Rhizophora*) plant has cytotoxic activity because it contains active compounds in the form of phenolic, flavonoids and terpenoids. Based on the

results of the cytotoxic test of mangrove (*Rhizophora*) extract, the plant parts that have the strongest cytotoxic effect are fruit.

Keywords: Cytotoxic, *Rhizophora*, MCF-7, IC₅₀.

1. PENDAHULUAN

Keanekaragaman hayati Indonesia dikenal paling kaya di dunia. Salah satu dari keanekaragaman hayati yaitu tumbuhan obat; tumbuhan obat ini merupakan kekayaan alam yang dapat dikembangkan menjadi obat alami penyakit kanker. Salah satu tumbuhan obat adalah mangrove, biasa digunakan sebagai bahan obat alam. Hutan mangrove di Indonesia mempunyai luas mencapai 25% dari total 18 juta hektar mangrove yang ada di dunia, sehingga hutan mangrove di Indonesia memiliki lahan paling luas (Bayu, 2009). Mangrove adalah nama kelompok tumbuhan dari marga *Rhizophora*, suku *Rhizophoraceae* (Santoso *et al.*, 2005). Berdasarkan hasil penelitian dari Kartawinata (1978) family *Rhizophoraceae* yang juga disebut dengan mangrove terdiri dari 4 genus dan 10 spesies. Family *Rhizophoraceae* hidup di daerah pesisir pantai maupun tanah berlumpur. Empat genus yang telah di sebutkan diatas yaitu *Bruguiera*, *Ceriops*, *Kandelia*, dan *Rhizophora*. Dari 4 genus diatas ada 10 spesies yaitu *Bruguiera sexangula*, *B. gymnorrhiza*, *B. Exaristata*, *B. cylindrica*, *Ceriops decandra*, *C. tagal*, *Kandelia candel*, *R. stylosa*, *R. mucronata*, dan *R. apiculata*.

Hasil penelitian Anggoro (2013), jenis *Rhizophora apiculata* (mangrove kacangan) jumlahnya lebih banyak dibanding jenis mangrove yang lain. Tumbuhan mangrove mengandung senyawa kimia antara lain alkaloid, fenolik, flavonoid, saponin, steroid, dan tanin. Tumbuhan mangrove dapat digunakan sebagai obat tradisional dan dimanfaatkan untuk obat anti kanker (Warsinah *et.al*, 2009). Kanker payudara merupakan salah satu ancaman utama di bidang kesehatan. Kanker ini merupakan kanker karsinoma yang menyerang pada jaringan epitel payudara; dan termasuk jenis kanker yang paling sering diderita kaum wanita. Kurun waktu lebih dari 20 tahun, insidensi kanker payudara di Amerika Serikat mengalami peningkatan dari 25.000 menjadi 44.000 kasus tiap tahunnya (Dowsett, 2008). Di Indonesia, dari sepuluh jenis kanker primer

yang diderita wanita, kasus kanker payudara mencapai 17,77% setelah kanker rahim 28,66% (Tjindarbumi dan Mangunkusumo, 2002). Beberapa faktor yang dapat menyebabkan kanker payudara diantaranya imunitas, infeksi, genetik, rokok, dan hormonal (Utari *et al.*, 2013). Penanganan penyakit kanker pada stadium lanjut diobati dengan cara kemoterapi, untuk penanganan penyakit kanker yang lain dapat dilakukan dengan cara pembedahan, radioterapi, terapi biologik.

2. METODE

Metode pada penelitian ini adalah mencari dan mengkoleksi artikel nasional maupun internasional dengan penelusuran artikel menggunakan database PubMed dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan pada penelusuran artikel ini adalah “*Cytotoxicity Rhizophora or anticancer Rhizophora and IC₅₀*”. Jenis artikel yang dianalisis meliputi semua jenis artikel tentang ekstrak tumbuhan mangrove (*Rhizophora*) sebagai antikanker. Pada review penelitian ini kriteria inklusi meliputi artikel yang memuat uji sitotoksik dari tumbuhan mangrove (*Rhizophora*) dengan penerbitan 10 tahun terakhir (2011-2020), *original research*, terdapat hasil aktivitas sitotoksik berupa IC₅₀ dan penelitian menggunakan ekstrak tumbuhan mangrove (*Rhizophora*). Kriteria eksklusi meliputi artikel yang tidak *full text*, menggunakan tanaman dengan genus yang berbeda, tidak terdapat nilai IC₅₀ dan bukan merupakan *original research*.

Berdasarkan hasil penelusuran diperoleh artikel dari Google Scholar sebanyak 728 artikel dan PubMed sebanyak 24 artikel yang selanjutnya diseleksi menurut kriteria inklusi. Artikel yang tidak memenuhi kriteria inklusi pada Google Scholar sebanyak 98 artikel dan pada PubMed sebanyak 8 jurnal dengan tahun publikasi sebelum tahun 2011. Selanjutnya artikel yang lolos dengan penerbitan antara tahun 2011 sampai dengan 2020 dilakukan seleksi kembali dengan cara membaca judul dan abstrak dan didapatkan hasil pada google scholar sebanyak 8 artikel dan PubMed 4 artikel. Artikel yang lolos tersebut berupa artikel *full text*, *original research*, terdapat nilai IC₅₀ dan menggunakan ekstrak tumbuhan mangrove (*Rhizophora*). Selanjutnya

dilakukan cek duplikasi pada *software* mendeley untuk mengetahui apakah artikel yang didapat dari Google Scholar dan PubMed ada yang sama atau tidak. Selanjutnya dihasilkan 6 jurnal duplikasi, sehingga total artikel yang diperoleh pada review penelitian ini adalah 8 artikel untuk dilakukan *review*.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil eksplorasi diperoleh 8 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, seperti tercantum pada Tabel 1.

Tabel 1. Sitotoksitas ekstrak tumbuhan mangrove (*Rhizophora*) terhadap sel kanker

Bagian Tanaman	Sel Kanker	IC ₅₀ (µg/mL)	Penulis
Akar	SNU-1, LS-174T dan K562	2,72; 2,93 dan 16,24	(Lian Ee, 2018)
Akar	OSCC H103 OSCC H400 OSCC H413 OSCC H357 OSCC H376 OSCC H314	3 dan 8 1,9 dan 6,8 2,9 dan 12,2 2 dan 13 2,6 dan 10 >30 dan >30	(Shaghayegh <i>et al.</i> , 2016)
Akar	MCF-7	8,2	(Aziz <i>et al.</i> , 2014)
Akar	H1299 dan HCT116	4,9 dan 5,9	(Lv <i>et al.</i> , 2011)
Buah	MCF-7	1,02	(Srinivasahan and Durairaj, 2015)
Buah	MCF-7 dan MDA-MB-231	25 dan 35	(Sharma <i>et al.</i> , 2015)
Buah	BF16-F10	1,167	(I <i>et al.</i> , 2014)
Daun	A549	23,47	(Lim <i>et al.</i> , 2016)

Berdasarkan hasil penelusuran artikel seperti yang tercantum pada tabel 1, maka diperoleh informasi mengenai aktivitas sitotoksik dari tumbuhan mangrove dengan berbagai bagian tumbuhan terhadap sel kanker yang telah dilaporkan pada artikel yang telah dipublikasikan baik nasional maupun internasional. Pengujian aktivitas sitotoksik merupakan salah satu uji evaluasi biologis dan tes skrining yang menggunakan jaringan sel secara *in vitro* untuk mengkaji pertumbuhan sel, reproduksi dan efek morfologi oleh perangkat medis (LI *et al.*, 2015). Hasil uji sitotoksitas dinyatakan dengan harga IC_{50} . Harga IC_{50} adalah nilai yang menunjukkan penurunan viabilitas sel sebesar 50% pada perlakuan dengan dosis tertinggi (Sebaugh, 2011). Semakin kecil nilai IC_{50} semakin tinggi aktivitas sitotoksiknya. Klasifikasi sitotoksitas berdasarkan harga IC_{50} dibagi menjadi tiga kategori yaitu sangat kuat, kuat dan sedang berturut-turut ($IC_{50} < 10 \mu\text{g/mL}$); ($IC_{50} 10 - 100 \mu\text{g/mL}$) dan ($IC_{50} 100 - 500 \mu\text{g/mL}$) (Weerapreeyakul *et al.*, 2012),

Metode pendeteksian sitotoksik yang digunakan oleh peneliti terdahulu dengan MTT assay. MTT assay memiliki prinsip pengukuran yang didasarkan pada pembentukan garam formazan berwarna ungu yang tidak larut dalam air dengan menghasilkan larutan akhir berwarna kuning, dimana pengukuran ini dilakukan menggunakan prinsip secara kolorimetri (Putri, 2013). Reagen MTT akan bereaksi atau mengikat sel yang masih hidup. Sel yang masih hidup bereaksi dengan reagen MTT kemudian akan dipecah oleh sistem reduktase suksinat tetrazolium membentuk formazan melalui reaksi reduksi.

Pada bagian kulit akar tumbuhan mangrove (*Rhizophora*) juga telah diteliti memiliki aktivitas sitotoksik. Ekstrak metanol kulit akar tumbuhan mangrove (*Rhizophora*) dilakukan uji sitotoksik pada sel kanker lambung SNU-1, sel kanker usus besar LS-174T dan sel kanker leukemia K562 menggunakan metode MTT assay. Pada penelitian tersebut didapatkan senyawa morindone yang merupakan turunan antrakuinon hasil dari isolasi ekstrak kulit akar mangrovedapat bertindak sebagai penghambat untuk sel kanker SNU-1, LS-174T dan K562. Nilai IC_{50} yang dihasilkan terhadap sel kanker SNU-1 sebesar $2.72 \mu\text{g/mL}$, terhadap sel kanker LS-174T sebesar $2.93 \mu\text{g/mL}$, dan terhadap

sel kanker K562 sebesar 16.24 $\mu\text{g/mL}$ (Lian Ee, 2018). Morindone menunjukkan penghambatan yang sangat kuat terhadap ketiga aktivitas sel kanker yang diteliti. Senyawa morindone mempunyai aktivitas antikanker dipengaruhi oleh jenis substituen dan lokasi perlekatannya pada kerangka antrakuinon. Struktur kimia antrakuinon terdiri dari tiga cincin dengan dua gugus karbonil yang melekat pada cincin tengah. Gugus karbonil dapat berperan sebagai akseptor hidrogen yang penting untuk aktivitas sitotoksik. Secara teoritis ikatan hidrogen yang terbentuk antara senyawa dan protein yang bermutasi pada sel kanker akan meningkatkan aktivitas sitotoksik. Pada penelitian ini cis-diammineplatinum (II) klorida yang merupakan salah satu obat kemoterapi, digunakan sebagai obat standar/ kontrol untuk semua sel kanker. Nilai IC_{50} dari cis-diammineplatinum (II) klorida adalah sebesar 9.64 $\mu\text{g/mL}$ terhadap sel kanker lambung SNU-1, 1.32 $\mu\text{g/mL}$ terhadap sel kanker usus besar LS-174T dan 4.08 $\mu\text{g/mL}$ pada sel kanker leukemia K562. Berdasarkan hasil penelitian tersebut diperoleh bahwa nilai IC_{50} senyawa morindone tidak jauh berbeda dengan obat kemoterapi kanker cis-diammineplatinum (II) klorida, hal ini menunjukkan bahwa senyawa morindone bisa dikembangkan untuk pengobatan kanker.

Selain itu pada penelitian (Shaghayegh *et al.*, 2016) mengungkapkan bahwa senyawa DAM (Damnacanthol) dan senyawa NDAM (Nordamnacanthol) yang diisolasi dari ekstrak akar tumbuhan mangrove (*Rhizophora*) menginduksi efek sitotoksik selektif terhadap sel kanker OSCC (*oral squamous cell carcinoma*). Dalam penelitian yang dilakukan Shaghayegh *et al.*, kedua senyawa tersebut diuji sitotoksik menggunakan metode MTT *assay* pada sel kanker OSCC, garis sel yang digunakan dalam penelitian tersebut adalah H103, H400, H413, H357, H376, dan H314. Hasil IC_{50} yang didapatkan dari pengujian senyawa DAM (damnacanthol) adalah masing-masing sebesar 3; 1.9; 2.9; 2; 2.6 dan >30 $\mu\text{g/mL}$. Sedangkan nilai IC_{50} untuk senyawa NDAM (nordamnacanthol) adalah masing-masing sebesar 8; 6.8; 12.2; 13; 10 dan >30 $\mu\text{g/mL}$. Nilai IC_{50} terendah untuk kedua senyawa terdapat pada sel H400 OSCC dan nilai IC_{50} dari senyawa DAM lebih rendah dibandingkan nilai IC_{50} senyawa

NDAM pada semua garis sel kanker yang diamati. Efek sitotoksik kedua senyawa tersebut dihasilkan melalui mekanisme peningkatan induksi apoptosis.

Penelitian uji sitotoksik pada bagian akar tumbuhan mangrove (*Rhizophora*) juga dilakukan oleh (Aziz *et al.*, 2014), pada penelitian tersebut damnacanthal yang merupakan senyawa antrakuinon yang diisolasi dari ekstrak akar tumbuhan mangrove (*Rhizophora*) diuji pada sel kanker payudara MCF-7 menggunakan metode MTT *assay* menghasilkan nilai IC₅₀ sebesar 8.2 µg/mL. Dan diketahui bahwa Damnacanthal memiliki aktivitas anti kanker melalui mekanisme peningkatan apoptosis.

Hasil penelitian yang dilakukan oleh (Lv *et al.*, 2011) bagian akar dari tumbuhan mangrove (*Rhizophora*) memiliki aktivitas sitotoksik pada sel kanker, pada penelitiannya ekstrak etanol akar tumbuhan mangrove (*Rhizophora*) yang diuji sitotoksik menggunakan metode MTT *assay* menunjukkan penghambatan yang efektif terhadap sel kanker paru-paru H1299 dan sel adenokarsinoma kolon HCT116 dengan nilai IC₅₀ masing-masing sebesar 4.9 µg/ mL dan 5.9 µg/mL, dan dalam penelitiannya ditemukan bahwa akar tumbuhan mangrove (*Rhizophora*) mengandung senyawa antrakuinon yang merupakan penghambat yang poten pada sel kanker.

Buah adalah bagian tumbuhan mangrove (*Rhizophora*). Pada penelitian Srinivasahan and Durairaj (2015), menyimpulkan bahwa fraksi polisakarida yang diisolasi dari ekstrak buah mangrove (*Rhizophora*) memiliki aktivitas antikanker terhadap sel kanker payudara MCF-7. Pada penelitian tersebut dilakukan uji sitotoksik menggunakan metode MTT *assay* dan dihasilkan nilai IC₅₀ pada fraksi polisakarida terhadap sel MCF-7 sebesar 1.02 µg/mL. Selanjutnya diketahui bahwa aktivitas sitotoksik yang dihasilkan berupa peningkatan apoptosis dengan mekanisme peningkatan ekspresi protein p53 dan caspase-3 serta penurunan Bcl-2. Percobaan uji sitotoksik pada bagian buah tumbuhan mangrove (*Rhizophora*) juga dilakukan oleh (Sharma *et al.*, 2015), dengan melakukan uji sitotoksik ekstrak buah mangrove (*Rhizophora*) terhadap sel kanker payudara MCF-7 dan sel kanker payudara MDA-MB-231, uji sitotoksik tersebut menggunakan metode MTT *assay*, dan pada penelitian ini

menggunakan beberapa ekstrak yaitu ekstrak etil asetat, butanol, etanol dan kloroform, harga IC_{50} pada masing- masing ekstrak adalah sebesar 25 ; >100; >100 dan >100 $\mu\text{g/mL}$ pada sel kanker MCF-7. Selanjutnya pada sel kanker MDA-MB-231 diperoleh hasil berturut-turut 35; >100; >100 dan >100 $\mu\text{g/mL}$. Hasil terendah yang didapatkan adalah pada ekstrak etil asetat dengan harga IC_{50} 25 $\mu\text{g/mL}$ pada sel kanker MCF-7 dan 35 $\mu\text{g/mL}$ pada sel kanker MDA-MB-231. Ekstrak etil asetat dari buah mangrove tersebut menahan pertumbuhan sel kanker dengan peningkatan induksi apoptosis. Hasil penelitian I *et al.*, (2014) uji sitotoksik pada buah mangrove (*Rhizophora*) yang dilakukan pada sel kanker melanoma B16-F10 menggunakan metode MTT assay. Hasil uji sitotoksik ekstrak etanol buah mangrove (*Rhizophora*) terhadap sel kanker melanoma mempunyai harga IC_{50} sebesar 1,167 $\mu\text{g/mL}$ dan menghambat secara signifikan kecepatan proliferasi sel kanker BF16-F10. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Sudewi and Lolo (2016); bahwa kandungan senyawa kimia yang terdapat pada buah mangrove (*Rhizophora*) adalah fenolik, flavonoid, terpenoid dan saponin.

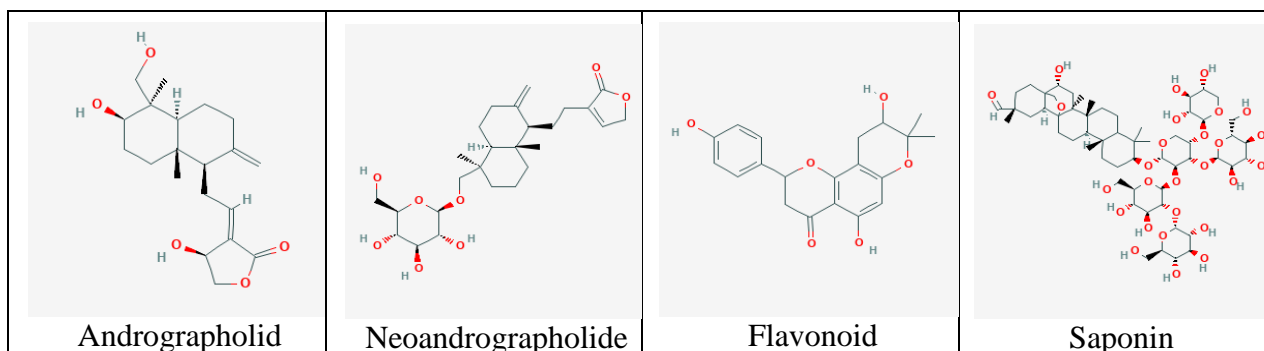
Daun adalah bagian tumbuhan mangrove (*Rhizophora*) telah diteliti aktivitas sitotoksiknya. Ekstrak daun mangrove (*Rhizophora*) diuji sitotoksik dengan menggunakan metode MTT assay pada sel kanker paru A549 (Lim *et al.*, 2016). Hasil penelitian terdahulu bahwa ekstrak daun mangrove menunjukkan efek antiproliferasi dan menginduksi apoptosis pada sel kanker paru A549 tanpa mempengaruhi sel paru normal MRC5. Ekstrak etanol daun mangrove (*Rhizophora*) 50% bersifat sitotoksik terhadap sel A549 dengan nilai IC_{50} sebesar 23,47 $\mu\text{g/mL}$. Ekstrak daun mangrove (*Rhizophora*) secara selektif bersifat sitotoksik terhadap sel kanker paru A549 tetapi tidak bersifat sitotoksik pada sel paru normal MRC5. Kontrol positif yang digunakan pada penelitian ini adalah erlotinib yang merupakan salah satu obat kanker paru dengan nilai IC_{50} sebesar 2,83 $\mu\text{g/mL}$. Pada hasil review penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak daun mangrove (*Rhizophora*) sehingga dapat dikembangkan sebagai agen anti kanker yang selektif karena hanya menyebabkan kematian sel pada garis sel kanker tanpa mempengaruhi sel normal. Kandungan yang terdapat

pada daun mangrove (*Rhizophora*) adalah alkaloid, flavonoid, saponin dan tannin (Priamsari and Yuniawati, 2019).

Berdasarkan hasil penelitian tersebut, efek sitotoksitas dari tumbuhan mangrove (*Rhizophora*) kemungkinan dikarenakan adanya senyawa aktif yang terkandung didalamnya serta letak geografi tumbuh. Kandungan pada tumbuhan mangrove (*Rhizophora*) yang berpotensi sebagai antikanker adalah antrakuinon, flavonoid dan alkaloid (Abou Assi *et al.*, 2017). Hasil penelitian (Tian *et al.*, 2020), mekanisme antikanker dari senyawa antrakuinon adalah (i) antrakuinon menargetkan DNA, beberapa senyawa antrakuinon dapat digunakan untuk pengobatan kanker dengan menargetkan DNA dengan cara mengatasi kerusakan DNA yang disebabkan oleh sel kanker. Antrakuinon menunjukkan afinitas yang kuat untuk DNA, meningkatkan aktivitas antitumor dan membatasi pembentukan ROS. (ii) antrakuinon menginduksi apoptosis, agen antikanker antrakuinon menginduksi penurunan regulasi MDM2, AKT dan protein p53, caspase-3, caspase-9, sehingga memicu apoptosis sel kanker. (iii) antrakuinon menargetkan metabolisme sel abnormal, baik ATP sitrat lyase dan fosfoglisarat mutase I adalah target senyawa berbasis antrakuinon untuk mengganggu metabolisme sel. (iv) Antrakuinon menargetkan resistensi. Gugus aldehida dalam antrakuinon sangat meningkatkan aktivitas antiproliferatif dalam jalur sel kanker yang resisten terhadap beberapa obat. (v) antrakuinon sebagai penghambat metastasis, agen antikanker antrakuinon menunjukkan efek tinggi dan selektif pada pengobatan sel kanker, target potensialnya adalah transisi epitelial-mesenchim.

Kandungan lain yang dipercaya merupakan senyawa aktif yang berperan sebagai antikanker adalah flavonoid. Sifat antikanker yang signifikan pada flavonoid kemungkinan karena apoptosis (Chahar *et al.*, 2011). Apoptosis merupakan bentuk aktif kematian sel yang memainkan peran penting dalam perkembangan dan pertahanan hidup dengan menghilangkan sel yang rusak atau tidak diinginkan. Flavonoid telah terbukti menyebabkan apoptosis di beberapa baris sel kanker dan menyelamatkan sel normal. Beberapa mekanisme yang mungkin terlibat adalah penghambatan aktivitas DNA topoisomerase I / II,

penurunan ROS, regulasi ekspresi protein heat shock dan menurunkan transkripsi nuclear faktor kappa B (NF- κ B). Flavonoid telah menunjukkan efek kemopreventif antikanker dengan mengubah metabolisme (Patil and Masand, 2018). Flavonoid berinteraksi dengan enzim metabolisme dari fase I dan II. Pada fase I, sitokrom P450 (CYP1A1 dan CYP1A2) menjadi target. Prokarsinogen yang diaktifkan secara metabolik diubah menjadi reaktif dan dapat berinteraksi dengan nukleofil dan dengan demikian memicu karsinogenesis. Pada fase II, enzim pemetabolisme adalah glutathione-S-transferase, quinone reductase, dan UDP-glukuronil transferase, dan enzim – enzim tersebut terlibat dalam detoksifikasi karsinogen untuk proses eliminasi. Golongan senyawa flavonoid memiliki efek sebagai penghambat proliferasi tumor/kanker dengan menghambat aktivitas protein kinase, sehingga menghambat jalur transduksi sinyal dari membran ke sel inti.



Gambar 1. Senyawa aktif yang bertanggung jawab terhadap aktivitas sitotoksik

4. PENUTUP

Berdasarkan hasil dan pembahasan maka dapat diperoleh kesimpulan bahwa ekstrak etanol daun tumbuhan mangrove (*Rhizophora*) dapat dikembangkan sebagai obat anti kanker. Ekstrak dari tumbuhan mangrove (*Rhizophora*) mempunyai aktivitas sitotoksik disebabkan mempunyai kandungan senyawa kimia yang aktif antara lain golongan senyawa fenolik, flavonoid, terpenoid, dan saponin. Berdasarkan penelusuran artikel bahwa uji sitotoksik ekstrak mangrove (*Rhizophora*) bagian tumbuhan yang paling kuat adalah buah.

DAFTAR PUSTAKA

- Abou Assi R., Darwis Y., Abdulbaqi I.M., Khan A.A., Vuanghao L. and Laghari M.H., 2017, *Morinda citrifolia* (Noni): A comprehensive review on its industrial uses, pharmacological activities, and clinical trials, *Arabian Journal of Chemistry*, 10 (5), 691–707. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.06.018>.
- Akmal, Mutaroh, dkk., 2010. *Ensiklopedi Kesehatan untuk Umum*. Jogjakarta: Ar-Ruzz Media
- Anggoro S, 2013. "Distribusi Logam Berat Timbal (Pb) pada Tanaman Mangrove *Rhizophora mucronata* dan *Rhizophora apiculata* di Perairan Segara Anakan" Seminar Nasional Prodi Teknik Kimia Universitas Muhammadiyah Purwokerto.
- Archana P., Samatha T., Mahitha B., Chamundeswari and RamaSwamy N., 2012, Preliminary phytochemical screening from leaf and seed extracts of *Senna alata* L. Roxb-an Ethnomedicinal plant, *International Journal of Pharmaceutical and Biological Research*, 3 (3), 82-89
- ATTC, 2012, Thawing, Propagating and Cryopreserving Protocol MCF-7 Breast adenocarcinoma, Dalam *American Type Culture Collection 10801 University Blvd Manassas*, Physical Sciences-Oncology Center Network Bioresource Core Facility, Manassas, p. 22
- Aziz M.Y.A., Omar A.R., Subramani T., Yeap S.K., Ho W.Y., Ismail N.H., Ahmad S. and Alitheen N.B., 2014, Damnacanthal is a potent inducer of apoptosis with anticancer activity by stimulating p53 and p21 genes in MCF-7 breast cancer cells, *Oncology Letters*, 7 (5), 1479–1484.
- Bansal T., Jaggi M., Khar R.K. and Talegaonkar S., 2009, Emerging significance of flavonoids as P-glycoprotein inhibitors in cancer chemotherapy, *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 12 (1), 46-78
- Bayu, A. Hutan Mangrove sebagai Salah Satu Sumber Produk alam Laut. <http://jurnal.pdii.lipi.go.id/admin/jurnal/342091523.pdf>. Diakses tanggal 11 Maret 2011
- CCRC UGM, 2013, *Protocol Uji Sitotoksik Metode MTT*, Cancer Chemoprevention Research Center Fakultas Farmasi UGM
- CCRC UGM, 2014, Sel MCF7, CCRC UGM terdapat di: file:///E:/JURNAL/kanker/mcf7/Sel%20MCF-7%20_%20CCRC.html [Diakses pada Mei 5, 2018]
- Desmiaty Y., H R., MA D., and R A., 2008. *Penentuan Jumlah Tanin Total pada Daun Jati Belanda (Guazuma ulmifolia Lamk) dan Daun Sambang Darah (Excoecaria bicolor Hassk) Secara Kolorimetri dengan Pereaksi Biru Prusia*, *Ortocarpus*, 8, 106-109
- Dowsett M: Introduction to Sessions on 'Predicting personal risk for breastcancer. *Breast Cancer Research* 2008, 10, London, UK.

- Duke N, Khatiresan K, Salmo S, Fernando, Peras J, Sukardjo S, *et al.*, 2010. *Rhizophora apiculata*. Red Lis, 5(2), pp. 1-6
- Dwidjoseputro, 2010. *Dasar-dasar Mikrobiologi*. Djambatan. Jakarta
- Fajarwati, 2014, *Aktivitas sitotoksik Fraksi Polar, semi polar dan Non Polar Ekstrak Etanol Daun Tumbuhan Sala (Cynometra ramiflora Linn.) Terhadap Sel T47D*, Skripsi, Fakultas Farmasi, universitas muhammadiyah Surakarta
- Gibbs, C.R., Jackson, G. & Lip, G.Y.H., 2000, *ABC of Heart Failure: Non Drug Managemen*, BMJ, 320, 366-369
- Hanahan D, Weinberg R.A. *The hamllmarks of cancer*. Cell. 2000;153:17-70. [PubMed]
- Harborne J.B., 1998, *Phytocemical Method A Guide to Modern Technique of Plant analysis*, Third edit, Chapman & Hall, an imprint of Thomson Science, 2-6 boundary Row London SE18HN, UK
- Haryoto and Hapsari A., 2017 *Sitotoksisitas Ekstrak Etanol dan Tiga Fraksinya Herba Koloid (Isotoma longiflora (L.) C. Presi.) Terhadap sel MCF-7*
- Haryoto, Muhtadi, Indrayudha P., Azizah T., Suhendi A., 2013, *Aktivitas Sitotoksik Ekstrak Etanol Tumbuhan Sala (Cynometra ramiflora Linn) terhadap Sel HeLa, T47D dan WiDR*, *Jurnal Penelitian Saintek*, 18 (2), 21-27.
- I T.C., Pereira J., Ii D.F., Lucilvânia A., Chaves F., Andrade F. and Lopes R., 2014, *Evaluation of antitumoral and antimicrobial activity of Rhizopora*, , 29, 10–14.
- Indica M, Ulqodry TZ, Hendri M. 2009. *Perubahan Luasan Mangrove dengan Menggunakan Teknik Pengindra Jauh di Taman Nasional Sembilan Kabupaten Banyuasin Provinsi Sumatera Selatan [Skripsi]*. Indralaya: Universitas Sriwijaya
- Irfanah, 2014, *Aktivitas sitotoksik Fraksi Polar, semi polar dan Non Polar Ekstrak Etanol Daun Tumbuhan Sala (Cynometra ramiflora Linn.) Terhadap Sel Vero*, Skripsi, Fakultas Farmasi, universitas muhammadiyah Surakarta
- Lim S.L., Mustapha N.M., Goh Y.M., Bakar N.A.A. and Mohamed S., 2016, *Metastasized lung cancer suppression by Morinda citrifolia (Noni) leaf compared to Erlotinib via anti-inflammatory, endogenous antioxidant responses and apoptotic gene activation*, *Molecular and Cellular Biochemistry*, 416 (1–2), 85–97.
- Lian Ee G.C., 2018, *Cytotoxic Activities of Anthraquinones from Rhizophora towards SNU-1 and LS-174T and K562 Cell Lines*, *Archives of Natural and Medicinal Chemistry*.
- Kartawinata, K., S. Adisoemarto, S. Soemodihardjo, dan I.G.K. Tantra. 1978. *Status Pengetahuan Hutan Bakau Di Indonesia*. *Prosiding Seminar*

Ekosistem Hutan Mangrove di Jakarta: MAB Indonesia dan Lembaga Oseanologi Nasional

- Lv L., Chen H., Ho C.T. and Sang S., 2011, Chemical components of the roots of Noni (*Morinda citrifolia*) and their cytotoxic effects, *Fitoterapia*, 82 (4), 704–708. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2011.02.008>.
- Markham K., 1998, *Cara Mengidentifikasi Flavonoid*, Padmawinata, K., ed., Penerbit ITB, Bandung
- Noor YR, Khazali, M. & Suryadiputra I., 2012. *Panduan Pengenalan Mangrove di Indonesia*, Bogor: wetlands International Indonesia Programme.
- Patil V.M. and Masand N., 2018, *Anticancer Potential of Flavonoids: Chemistry, Biological Activities, and Future Perspectives*, 1st ed., Elsevier B.V. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-64179-3.00012-8>.
- Prabhu, V.V and Guruvayoorappan, C., 2012. Evaluation of *immunostimulant activity and chemoprotective effect of mangrove Rhizophora apiculata against cyclophosphamide induced toxicity in BALB/c mice*. Immunopharmacology and Immunotoxicology, 34(4), 608-615
- Prabhu, V.V. and Guruvayoorappan, C., 2013. Inhibition of metastatic lung cancer in C57BL/6 mice by marine mangrove *Rhizophora apiculata*. Asian Pacific Journal of cancer prevention, 14(3), 1833-1840
- Santoso, N. dkk. 2005. *Resep Makanan Berbahan Baku Mangrove dan Pemanfaatan Nipah*. Lembaga Pengkajian, dan Pengembangan Mangrove
- Shaghyegh G., Alabsi A.M., Ali-Saeed R., Ali A.M., Vincent-Chong V.K. and Zain R.B., 2016, Cell cycle arrest and mechanism of apoptosis induction in H400 oral cancer cells in response to Damnacanth and Nordamnacanth isolated from *Rhizopora*, *Cytotechnology*, 68 (5), 1999–2013.
- Sharma K., Pachauri S.D., Khandelwal K., Ahmad H., Arya A., Biala P., Agrawal S., Pandey R.R., Srivastava A., Srivastav A., Saxena J.K. and Dwivedi A.K., 2015, Anticancer Effects of Extracts from the Fruit of *Rhizopora* in Breast Cancer Cell Lines, *Drug Research*, 66 (3), 141–147.
- Sebaugh J.L., 2011, Guidelines for accurate EC50/IC50 estimation, *Pharmaceutical Statistics*, 10 (2), 128–134.
- Setyawan, A. D, dan Winarno Kusumo, 2006. Pemanfaatan Langsung Ekosistem Mangrove di Jawa Tengah dan Penggunaan Lahan di Sekiarnya; Kerusakan dan Upaya Restorasinya. *Jurnal Biodiversitas* (7) No.3 : 282-289
- Sulistiyowati H. *Biodiversitas Mangrove di Cagar Alam Pulau Sempu*. Jurnal Saintek, 2009;8:59

- Suryaningsih Kori Endang. 2009. *Kupas Tuntas Cancer Payudara*. Yogyakarta: Paradigm Indonesia
- Sutarno S. 2000. "Potensi dan Manfaat Tumbuhan Mangrove Sebagai Sumber Bahan Bioaktif", *Acta Pharmaceutical Indonesia*. 12(4), 84-103
- Srinivasahan V. and Durairaj B., 2015, In vitro cytotoxic and apoptotic activity of polysaccharide rich rhizophora fruit on mcf-7 cells, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 8 (2), 190–193.
- Tjindarbumi D. and Mangunkusumo R., 2002, Cancer in Indonesia, present and future, *Japanese journal of clinical oncology*, 32 (Supplement 1), S17-21
- Voon H.C., Bhat R. and Rusul G., 2012 flower extracts and their essential oils as potential antimicrobial agent for food uses and pharmaceutical applications, *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 11 (1), 34-55
- Warsinah. 2009. "Antivitas Antikanker Ekstrak Etanol Daun *Rhizophora mucronata* Terhadap Larva Udang *Artemia salina* Leach dan Sel Raji" *Jurnal Molekul*. Vol.IV No.1